

Sokerirasituskokeen aikana todettu hypoglykemia

Vesa Salento
Lääketieteen kandidaatti

Helsinki 14.7.2020
Tutkielma
vesa.salento@helsinki.fi
Ohjaaja: Liisa Hakaste
HELSINGIN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET – UNIVERSITY OF HELSINKI

Tiedekunta – Fakultet – Faculty		Laitos – Institution – Department
Lääketieteellinen		Clinicum
Tekijä – Författare – Author		
Vesa Salento		
Työn nimi – Arbetets titel – Title		
Sokerirasituskokeen aikana todettu hypoglykemia		
Oppiaine – Läroämne – Subject		
Lääketiede		
Työn laji – Arbetets art – Level	Aika – Datum – Month and year	Sivumäärä – Sidoantal – Number of pages
Tutkielma	14. heinäkuuta 2020	30
Tiivistelmä – Referat – Abstract		
<p>Tausta: Diabetestä ja sen esiasteita seulotaan glukosirasituskoella. Osalla tutkittavista veren glukosipitoisuus tippuu kokeen aikana poikkeuksellisen alas. Tämän tutkimuksen tavoitteena on tutkia ilmiötä selittäviä tekijöitä tutkittavilla, joilla ei ole diabetestä.</p> <p>Menetelmät: Aineistona käytettiin PPP-Botnia tutkimukseen osallistuneet 18–75-vuotiaat väestörekisteristä satunnaispöiminnalla valitut miehet ja naiset. Perustutkimukseen 2004-2008 osallistui 5208 henkilöä ja seurantatutkimukseen 2011-2015 heistä 3850 henkilöä. Tutkimukseen kuuluu 2 tunnin glukosirasitus, jonka aikana 0, 30 ja 120 min kohdalla otetaan verinäyte. Pituus, paino, vyötärönympäryys, verenpaine ja rasvaprosentti mitataan ja tutkittavat täyttävät kyselylomakkeen elintavoista. Tutkittavat jaettiin kolmeen ryhmään glukosirasituskokeen 2 tunnin glukosipitoisuuden mukaisesti: HYPO (< 3.0 mmol/l), INT (≥ 3.0, < 5.0 mmol/l) ja NGT (≥ 5.0 mmol/l).</p> <p>Tulokset: Hypoglykemiaryhmää verrattaessa normoglykemiaryhmään miehiä oli enemmän (70.4% vs 43.8%), he olivat nuorempia (keski-ikä 45.3 vs 52.2), pidempiä (175.5 cm vs 169.0 cm) ja rasvaprosenttiltaan alhaisempia (25.3 vs 31.7). Tupakointi oli ryhmässä myös yleisempää (26.7% vs 12.1%). Lisäksi normaali glukosinsieto oli hypoglykemiaryhmässä yleisempää (93.7% vs 77.0%). Hypoglykemiaryhmä todettiin myös insuliiniherkemmäksi.</p> <p>Pohdinta: Hypoglykemiaryhmän henkilöt olivat insuliiniherkempiä ja lisäksi esidiabetestä oli heidän ryhmässään suhteellisesti vähemmän. Tupakoivia oli hypoglykemiaryhmässä enemmän vaikka aiemmin tupakoivien on todettu aiheuttavan insuliiniresistenssiä. Erityisesti hoikkien ja pitkien miesten osuus hypoglykemiaryhmässä oli korostunut. Tässä tutkimuksessa todettu hypoglykemia ei näytä siis liittyvän suurentuneeseen diabetesriskiin.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords		
hypoglykemia, sokerirasituskoe		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited		
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information		

SISÄLLYSLUETTELO

1 Johdanto.....	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1 Glukoosiaineenvaihdunta.....	2
2.1.1 Aterian jälkeinen tila.....	2
2.1.2 Paastotila.....	4
2.2 Hypoglykemia.....	5
3 Aineisto.....	7
4 Menetelmät.....	8
4.1. Muuttujien määrittely.....	8
4.2. Analyysit.....	10
5 Tulokset.....	11
5.1 Ryhmien välinen vertailu.....	13
5.1.1 Elintavat ja perusmittaukset.....	13
5.1.2 Sokerirasituskokeen aikaiset laboratoriomittaukset.....	15
5.2 Hypoglykemiaa ennustavat tekijät.....	18
5.2.1 Univariaattianalyysi.....	18
5.2.2 Monimuuttuja-analyysit.....	21
5.3 Hypoglykemia Taipumuksen säilyminen.....	22
6 Pohdinta.....	24
Lähdeluettelo.....	28

1 Johdanto

Hypoglykemialla tarkoitetaan veren sokeripitoisuuden pienenemistä alhaisemmaksi kuin elimistön toiminnan kannalta olisi tarkoituksenmukaista. Hyvin alhaisena tästä seuraa myös oireita. Elimistön säätelyjärjestelmän toimiessa optimaalisesti tätä ei pitäisi tapahtua, mutta erilaiset sairaudet ja kasvaimet voivat altistaa siihen. Esimerkiksi diabeetikon hoidossa käytetyn insuliinin väärä ajoitus tai liian suuri määrä voi aiheuttaa hypoglykemiaa kuten myös insulinooma eli insuliinin ylituotantoa aiheuttava kasvain. Vaikka diabeetikot ovat suuressa roolissa veren sokerijärjestelmän häiriöitä tutkittaessa, niin verensokerin säätelyssä havaitaan häiriöitä myös henkilöillä, jotka eivät ole diabeetikoita. (27)

Diabeteksen seulonnassa käytetään glukosirasituskoetta. Kokeessa otetaan paastoverinäyte sekä uusi glukosiverinäyte kahden tunnin kuluttua 75 g glukosin nauttimisen jälkeen. Näiden glukosiarvojen koholla oleminen on diagnostista joko diabetekselle tai heikentyneelle glukosinsiedolle. (16,25,29)

PPP-Botnia on vuonna 2004 alkanut väestötutkimus Pohjanmaalla länsi-Suomessa (25). Tutkimuksen tavoitteena on selvittää diabeteksen, alentuneen sokerinsietokyvyn ja metabolisen oireyhtymän esiintymistä Pohjanmaan väestössä ja näihin liittyviä riskitekijöitä (19). Osana tutkimusta tutkittavat osallistuivat 2 tunnin glukosirasituskokeeseen, jonka tuloksia analysoitaessa havaittiin 6%:lla tutkittavista glukosirasituskokeessa 2 tunnin kohdalla mitatun glukosipitoisuuden olevan epätarkoituksenmukaisen alhainen eli alle 3.0 mmol/l (julkaisematon tieto).

Tämän tutkimuksen päätavoitteena on tutkia glukosirasituskokeen jälkeisen hypoglykemian selittäviä tekijöitä henkilöillä, joilla ei ole diabetestä. Tavoitteena on myös selvittää tämän taipumuksen säilymistä seuraavissa glukosirasituskokeissa.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Glukoosiaineenvaihdunta

Glukoosi on elimistön pääasiallinen energianlähde. Esimerkiksi aivot käyttävät energiakseen ainoastaan glukoosia, joten verenkierrrossa pitää olla sitä koko ajan riittävä määrä käytettäväksi. Soluihin glukoosi pääsee solukalvolla sijaitsevien kuljettajaproteiinien kuljettamana. Solulimassa tapahtuu aluksi glykolyysi, jossa glukoosi pilkotaan pyruvaatiksi ja vapautuu hieman energiaa. Aerobisessa tilassa eli missä solulla on happea käytössä kemiallinen reaktio jatkuu mitokondrioissa. Pyruvaatti prosessoidaan edelleen asetyylikoentsyymi-A:ksi ja tämä hajotetaan edelleen sitruunahappokierrossa hiilidioksidiksi ja vedeksi, missä vapautuu reilusti energiaa solun käyttöön. Muun muassa punasoluissa ja hermosolujen aksoneissa, joissa mitokondrioita ei ole käytössä, joudutaan tyytymään ainoastaan anaerobiseen energiantuotantoon ja pyruvaatti pelkistyy maitohapoksi. (27)

2.1.1 Aterian jälkeinen tila

Ruokailun myötä veren glukoosipitoisuus nousee ja elimistö erittää insuliinia. Insuliinia erittyy ja vapautuu haiman Langerhansin saarekkeiden β -soluista. β -solut havaitsevat veren glukoosipitoisuuden GLUT2 kuljettajaproteiinien avulla, joiden kautta glukoosia siirtyy solun sisälle. Solun sisällä oleva glukoosipitoisuus korreloi plasman glukoosipitoisuuden kanssa. Solun sisällä glukoosi etenee reaktioketjuun, jonka lopputuloksena kalsiumionien määrä solun sisällä kasvaa. Kohonnut kalsiumionien määrä solussa ohjaa solun tuottaman insuliinin vapautumisen verenkiertoon β -solun sisäisistä varastorakkuloista. (27)

Insuliinin soluvaikutus välittyy lihas- ja rasvasolujen solukalvolla olevien insuliinireseptorien kautta, joiden säätelämä solunsisäinen tapahtumaketju saa

aikaan glukoosin siirtymisen solujen sisälle. Insuliini signaloi lihaksille, maksalle ja rasvakudoksille, että nämä kiihdyttäisivät glukoosin käyttöä energiaksi ja lisäksi huolehtisivat sen ylimäärän varastoimisesta. Glukoosin varastoitumista maksaan ja lihaksiin kutsutaan glykogeneesiksi ja siinä glukoosi muutetaan glykokeeniksi eli varastomuotoon. Glykokeenivarastojen kapasiteetti on rajallinen ja siksi ylimääräinen glukoosi varastoidaan rasvakudokseksi. (27)

Insuliini poistuu elimistöstä hajoamalla maksassa ja munuaisissa. Ensikierron aikana maksassa poistuu suurin osa insuliinista, mutta systeemiseen verenkiertoon päätynyt insuliini poistuu munuaisen kautta. Puoliintumisaika insuliinille on noin 5 minuuttia. (8)

Plasman glukoosipitoisuuden säätelyyn osallistuu myös muita hormoneja, joista suolistohormonit eli inkretiinit ovat merkittäviä. Nämä ovat hormoneja, joita erittyy suolistosta ruokailun jälkeen ja jotka kykenevät voimistamaan insuliinin erityksen moninkertaiseksi. Näistä merkittävimmät ovat glukagoninkaltainen peptidi 1 (GLP-1) ja mahan inhibitorinen polypeptidi (GIP). Insuliinivaikutuksen tehostamisen lisäksi näillä on vaikutusta glukagonin eritykseen tätä hidastaen. Lisäksi inkretiinit hidastavat mahalaukun tyhjenemistä sekä hidastavat ruoan kulkeutumista suolistossa. Glukoosiaineenvaihdunnan lisäksi inkretiineilla on vaikutusta myös sydämeen, immuunipuolustukseen ja munuaisiin. Elimistö tuottaa myös DPP-4 entsyymiä, joka hajottaa inkretiineja ja täten poistaa insuliinieritystä tehostavaa vaikutusta. (5)

Inkretiineistä GLP-1:stä tuotetaan suolen L-soluista, joita on pääasiassa ohutsuolen loppupäässä sekä paksusuolella. Niitä sijaitsee myös pieni määrä suolen alkupäässä. Solut tunnistavat ruoansulatuskanavaan päätyvän hiilihydraatin ja rasvan minkä seurauksena GLP-1 pitoisuus nousee. Tämä aiheuttaa vatsalaukussa tyhjenemisen hidastumisen ja hapon tuottamisen vähentymisen. Lisäksi vaikutus aivoissa ja hypotalamuksessa johtaa ruokahalun heikkenemiseen, kylläisyyden tunteen nousuun. Haiman β -solujen insuliinin erityks kasvaa ja α -solujen glukagonin erityks vähenee. (2,7)

Inkretiineista GIP tuotetaan pääasiassa ohutsuolen alkupäästä K-soluista. Sen pitoisuus on alhainen paaston aikana ja pitoisuus nousee minuuteissa nautitun ruoan jälkeen. Joillakin lajeilla GIP stimuloi GLP-1:sen erittymistä, mutta ihmisten osalta tämä on epäselvää. Oletuksena on, että erittämiseen liittyy sekä neuraalinen että endokriininen tekijä. (6)

Insuliinin eritykseen vaikuttaa myös muita reaktioketjuja, jotka kaikki eivät ole glukoosiriippuvaisia. Tästä esimerkkinä on sekä nukkuessa että ruokaa sulateltaessa tapahtuva parasympaattisen stimulaation aiheuttama fosfolipaasi C:n aktivaatio asetyylikoliinilla, joka ei ole glukoosipitoisuudesta riippuvainen. Insuliinin määrän kasvua rajoitetaan myös eri keinoin. Stressin aikana koholla oleva noradrenaliini rajoittaa insuliinin vapautumista voimakkaasti ja tämän takia stressin aikana verensokeri on koholla. (24)

2.1.2 Paastotila

Ruokailujen välissä ja paastojen aikana veren glukoosipitoisuus ei saa laskea liian alhaiseksi. Eliministö tarvitsee glukoosia vaikka suolesta ei ravintoaineista enää imeydy uutta glukoosia verenkiertoon. Tässä tilanteessa haima ei enää tuota insuliinia vaan alkaa erittämään sen sijaan glukagonia verenkiertoon. Glukagoni tuotetaan ja eritetään haiman Langerhansin saarekkeiden α -soluista. Glukagoni saa maksan hajottamaan säilömänsä glukoosin varastomuodon glykogeenin takaisin glukoosiksi ja siirtämään tätä verenkiertoon. Tapahtumaa kutsutaan glykogenolyysiksi. Glykogenolyysia tapahtuu sekä maksassa että luurankolihaksissa. Luurankolihakset pystyvät itse käyttämään vapautetun glukoosin muodon energiaksi itse, mutta vain maksassa on tarvittavat entsyymit, joita tarvitaan glukoosin siirtämiseksi verenkiertoon ja siten muiden solujen käyttöön. (27)

Samalla glukagoni edistää maksassa tapahtuvaa glukoosin uudistuotantoa, glukoneogeneesiä. Glukoneogeneesissä maksa tuottaa glukoosia ilman

hiilihydraatteja. Raaka-aineena tähän käytetään maitohappoa, mutta myös monet muut energia-aineenvaihdunnan tuotteet sopivat raaka-aineiksi, kuten aminohapot sekä rasvahapot. Maksan lisäksi tähän kykenee myös munuaisten kuorikerros, mutta sen rooli nousee merkittäväksi vain pitkittyneessä paastossa. (2)

Glukoosin laskiessa epätarkoituksenmukaisen matalaksi elimistö tuottaa useita insuliinin vastavaikuttajahormoneita, joita glukagonin lisäksi ovat katekoliamiinit, kortisoli ja kasvuhormoni. Katekoliamiineita kuten adrenaliinia eritetään sympaattisen hermoston toimesta hypoglykemian laukaisemana ja nämä aiheuttavat selkeimmin tunnistettavat hypoglykemian oireet kuten hikoilun, vapinan ja sydämen palpitaation. Katekoliamiinit aktivoivat glukagonin tapaan maksassa tapahtuvaa glykogenolyysiä, mutta tämän lisäksi ne ohjaavat lihaksia vähentämään glukoosin käyttöä ja lisäävät rasvasolujen lipolyysiä, jolla elimistöön tuotetaan glukoneogeneesin tarvitsemia substraatteja kuten glyserolia ja vapaita rasvahappoja. Kortisolin ja kasvuhormonin vaikutukset jatkuvat pidempään, jopa päiviä. Kortisoli heikentää insuliinin vaikutusta pidemmäksi aikaa ja kasvuhormoni myös aiheuttaa vapaiden rasvahappojen vapautumista jotka edelleen heikentävät insuliinin vaikutusta. (27)

2.2 Hypoglykemia

Hypoglykemiaa ei ole selkeästi määritelty. Yleensä hypoglykemialla tarkoitetaan määritelmästä riippuen plasman glukoosipitoisuuden putoamista alle 2,8–3,3 mmol/l. Kliinisellä hypoglykemialla tarkoitetaan tilaa, jossa samanaikaisesti esiintyy myös matalan glukoositason aiheuttamia oireita ja jotka häviävät glukoosipitoisuuden noustessa. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi sydämentykytys, hikoilu, vapina, ihon kalpeus, levottomuus, ärtyneisyys ja näläntunne. Näiden kolmen tekijän tilaa eli glukoosipitoisuuden putoamista, tästä ilmeneviä oireita ja oireiden häviämistä pitoisuuden noustessa kutsutaan Whipplen kolmikoksi. Biokemialliseksi hypoglykemiaksi voidaan kutsua tilaa, jossa glukoositaso on laskenut ilman havaittavia oireita. (4,15,27)

Elimistön säätelyjärjestelmien tehtävänä on huolehtia siitä, että plasman glukoosipitoisuus pysyttelisi määrätyllä alueella. WHO:n määritelmän mukaan normaali paastoarvo on enimmillään 6.0 mmol/l ja 75 g glukoosirasituskokeessa 2 tunnin kuluttua alle 7.8 mmol/l (11). Liian korkea pitoisuus aiheuttaa vaurioita sydämeen, munuaisiin, silmiin sekä hermostoon. Liian alhainen pitoisuus on taas haitallinen elimille, jotka tarvitsevat veren glukoosia toimiakseen. Erityisesti aivot käyttävät ainoastaan veren glukoosia energialähteenään ja vahingoittuvat jos sitä ei ole saatavilla. (27)

Hypoglykemian ilmaantumisen ajoitus suhteessa ruokailuun jakaa sen joko paastohypoglykemiaan tai aterian jälkeiseen eli postprandiaaliseen hypoglykemiaan. Postprandiaalisen hypoglykemian on aiemmin epäilty olevan yhteydessä kohonneeseen tyypin 2 diabeteksen riskiin (23). Hypoglykemiaa voi aiheuttaa esimerkiksi diabeteslääkkeiden liiallinen annostelu. Henkilöillä, joilla ei ole käytössä diabeteslääkitystä, hypoglykemian voi aiheuttaa epätarkoituksenmukainen insuliinin tuotanto. Esimerkiksi harvinaisista insuliinia tuottavista kasvaimista (insulinooma) johtuen, veressä olevat insuliinin kaltaiset tekijät, puutteellinen insuliinin vastavaikuttajien toiminta, häiriintynyt glukoosin uudistuotanto tai vaikea toimintahäiriö glukoositasapainoa ylläpitävissä elimissä. Myös erilaiset lääkeaineet ja päihteet voivat sotkea normaalia säätelyjärjestelmän toimintaa ja altistaa hypoglykemialle. (15)

3 Aineisto

Aineistona on käytetty PPP-Botnia tutkimusta. PPP-Botnia tutkimus on saanut nimensä kirjainyhdistelmästä PPP: prevalens (esiintyvyys), prediktio (ennustaminen), prevention (ehkäisy). PPP-Botnia tutkimuksen tavoitteena on selvittää diabeteksen, alentuneen sokerinsietokyvyn sekä metabolisen oireyhtymän esiintymistä Pohjanmaan väestössä ja näihin liittyviä riskitekijöitä. (13)

Kaikenkaikkiaan 9000 naista ja miestä iältään 18-75 vuotta valittiin satunnaispoiminnalla väestörekisteristä ja kutsuttiin tutkimukseen. Yhteensä 5208 (54.7% kutsutuista) osallistui perustutkimukseen vuosina 2004-2008. (18,28) Ensimmäinen seurantatutkimus toteutettiin vuosina 2011-2015, johon osallistui 3850 tutkituista. (19)

Tutkittavat osallistuivat sokerirasituskokeeseen, jossa yön yli kestäneen 10-12h-paaston jälkeen tutkittaville annettiin juotavaksi 75g glukoosia. Verikokeita otettiin ennen glukoosin nauttimista sekä 30 ja 120 min jälkeen glukoosin nauttimisesta. Näytteistä analysoitiin muun muassa glukoosin, insuliinin ja rasva-arvojen pitoisuudet. Lisäksi määritettiin glukagonin, C-peptidin sekä inkretiinihormonien GIP ja GLP-1 pitoisuudet (28). Glukoosin ja insuliinin pitoisuudet määritettiin paastonäytteestä sekä 30 min ja 120 min kohdalla otetuista näytteistä, kun glukagonin ja inkretiinihormonien pitoisuudet määritettiin vain paastonäytteestä sekä 120 min näytteestä. Lisäksi pituus, paino, vyötärön- ja lantionympärys, verenpaine ja rasvaprosentti mitattiin. Kyselylomakkeiden avulla kartoitettiin erilaisia elämäntapatekijöitä. (19)

Tämän tutkielman aineistosta poissuljettiin ne tutkittavat, joilla oli todettu diabetes WHO:n kriteereiden mukaisesti (11) ja ne joille ei pystytty määrittämään glukoositoleranssia.

4 Menetelmät

4.1. Muuttujien määrittely

Tässä tutkimuksessa tutkittavat luokitellaan kolmeen luokkaan heidän glukoosipitoisuutensa mukaan kahden tunnin jälkeen sokeripitoisen nesteen nauttimisesta. Alle 3,0 mmol/l arvo luokitellaan hypoglykemiaksi (HYPO-ryhmä), 5,0 mmol/l ja suuremmat arvot taas normaaleiksi arvoiksi (NGT-ryhmä) ja näiden väliin jää sekä alhaisia että normoglykeemisiä arvoja joista muodostettiin väliryhmä (INT-ryhmä). Tähän luokitukseen päädyttiin, koska halusimme selkeästi hypoglykeemisen ja toisaalta selkeästi normoglykeemisen ryhmän.

Tutkittavien pituuden ja painon perusteella heille laskettiin painoindeksi BMI arvo jakamalla paino pituuden neliöllä. BMI:tä käytettiin sekä jatkuvana että kategorisena muuttujana: alipainoiset ($BMI < 18.5$), normaalipainoiset ($BMI \geq 18.5, \leq 25$), lievästi lihavat ($BMI > 25, \leq 30$) ja merkittävästi lihavat ($BMI > 30$).

$$BMI = \frac{\text{paino}[kg]}{(\text{pituus}[m])^2}$$

Vyötärön ja lantion mittojen perusteella tutkittaville laskettiin vyötärö-lantio-suhde sekä määriteltiin vyötärölihavuus. Vyötärölihavuudelle on useita standardoituja määritelmiä, mutta tässä käytettiin rajoja, jotka ovat Suomessa yleisesti käytössä (17). Normaali vyötärönmitta miehillä on alle 94 cm ja naisilla alle 80 cm. Merkittävää vyötärölihavuutta on jos miesten vyötärönmitta ylittää 101 cm ja naisilla 87 cm. Näiden arvojen välissä olevilla on lievää vyötärölihavuutta.

$$WHR = \frac{\text{vyötärö}[m]}{\text{lantio}[m]}$$

Sokerirasituskokeen aikana mitattiin glukoosin, insuliinin, glukagonin sekä inkretiinihormoni GIP:in arvoja. Plasman glukoosin mittaukseen käytettiin glukoosidehydrogenaasia (HemoCue, Ängelholm), seerumin insuliinin mitattiin

fluoroimmunomenetelmällä (Delphia, Perkin-Elmen Finland), Glukagoni mitattiin radioimmunomenetelmällä (Linco Research), GIP mitattiin Human GIP Elisa Kit:illä (Merck Millipore). (1,19)

Glukoosin ja insuliinin laboratoriomittauksista laskettiin laskennallisia arvoja kuvaamaan insuliiniherkkyyttä sekä insuliiniresistenssiä. Näitä olivat ISI (insulin sensitivity index), CIR (corrected insulin response), HOMA-IR, IGI (insulinogenic index) ja DI (disposition index). Lisäksi muuttujiksi laskettiin glukoosin ja insuliinin pitoisuuden muutokset kokeen ensimmäisen puolen tunnin aikana. (3,14,22,26)

$$ISI = \frac{10000}{\sqrt{(glucose [mmol/l] \times insulin_0 [mU/l]) \times (mean glucose [mmol/l] \times mean insulin [mU/l])}}$$

$$CIR(t) = \frac{Ins(t) [mU/l]}{Gluc(t) [mmol/l] \times (Gluc(t) [mmol/l] - 3.89)}$$

$$HOMA-IR = \frac{fS insulin [mU/l] \times fP glucose [mmol/l]}{22.5}$$

$$HOMA-B = \frac{20 \times fS insulin [mU/l]}{fP glucose [mmol/l] - 3.5} \%$$

$$IGI = \frac{insulin(30 min) [mU/l] - fS insulin [mU/l]}{glucose(30 min) [mmol/l] - fP glucose [mmol/l]}$$

$$DI = HOMA-IR \times IGI$$

$$\Delta Glucose = glucose(30 min) [mmol/l] - fP glucose [mmol/l]$$

$$\Delta Insulin = insulin(30 min) [mU/l] - fS insulin [mU/l]$$

4.2. Analyysit

Muuttujien arvoja vertailtiin glukoosirasituskokeen jälkeisen glukoosipitoisuuden mukaan jaetussa kolmessa ryhmässä (HYPO, INT, NGT). Normaalijakautuneista jatkuvista muuttujista tuloksissa esitetään keskiarvo sekä keskihajonta ja ei-normaalisti jakatuneista muuttujista esitetään mediaani ja kvartiiliväli. Luokitelluista muuttujista ilmoitetaan sekä absoluuttiset luvut että prosenttiluvut. Normaalijakautumattomat jatkuvat muuttujat muunnettiin normaalijakautuneiksi logaritmimuunnoksella. Luokiteltujen muuttujien vertailuun käytettiin χ^2 -testiä. Jatkuvien muuttujien tilastollinen merkitsevyys testattiin t-testillä parittaisia vertailuja tehtäessä. Parittaisissa vertailuissa normoglykemiaryhmä oli aina toisena vertailtavana. Tämän lisäksi kolmen ryhmän yhtäläisyyksiä testattiin ANOVA:lla ja jatkotestaukset Tukey:n menetelmällä. Tilastollisesti merkittäviksi katsottiin $p < 0.05$.

Logistista regressioanalyysia käytettiin hypoglykemiaa ennustavien tekijöiden arvioimiseksi. Aluksi luotiin logistinen regressiomalli vain tutkituista mitattujen arvojen avulla ja tämän jälkeen sama tehtiin hyödyntäen myös verikokeiden tuloksia ja näistä laskettuja arvoja. Nämä regressiomallit rakennettiin käyttäen step-wise regressiota, jossa aluksi poistettiin toisistaan riippuvia muuttujia variance inflation factorin (VIF) mukaisesti. Tämän jälkeen muuttujia poistettiin regressiomallin tuloksen pohjalta, jättämällä pois tilastollisesti merkityksettömiä muuttujia yksitellen vähiten merkitsevyyden järjestyksessä, kunnes vain tilastollisesti merkittäviä muuttujia oli jäljellä.

Lopuksi vertailtiin peruskäynnillä hypoglykemiaan ajautuneita tutkittavia sen mukaan todettiinko heillä hypoglykemiaa myös seurantakäynnillä. Vertailu tehtiin kahdessa ryhmässä, joissa toisessa hypoglykemia todettiin vain peruskäynnillä ja toisessa ryhmässä sekä peruskäynnillä että seurantakäynnillä.

Aineiston analysointi tehtiin R-ohjelmalla (versio 3.6.3).

5 Tulokset

Taulukossa 1 nähdään tutkittavien taustatiedot. Aineisto koostuu 4854 henkilön tiedoista, joista miehiä on 46.1% ja naisia 53.9%. Keskimääräinen ikä on 48.8 vuotta. Tupakoivien osuus on 14.9%, alkoholin käyttöä ei lainkaan 13.9%:lla, vähäistä käyttöä 54.1%:lla ja vähintään 5 annosta viikossa 32.1%:lla. Pituuden keskiarvo on 170.3 (\pm 9.3) cm ja painon 76.4 (\pm 14.8) kg. Normaalipainoisia on 41.1%, kun lievää tai merkittävää ylipainoa on yhteensä 58.0%:lla. Vyötärölihavuuden suhteen normaaleja on 45.3% ja lopuilla 54.7%:lla on joko lievää tai merkittävää vyötärölihavuutta. Normaali glukoosinsieto on 85.9%:lla tutkittavista, suurentunut paastoarvo (IFG) 7.0%:lla, heikentynyt glukoosinsieto (IGT) 5.8%:lla ja sekä IFG että IGT 1.4%:lla.

Laboratorioarvot sokerirasituskokeen aikana on saatavilla 68.4%-99.8% tutkittavista riippuen onko kysymys glukoosin, insuliinin, glukagonin vai GIP:in mittauksesta. Glukoosin mittausarvojen keskiarvot ovat 5.27 (\pm 0.56) mmol/l (0 min), 8.28 (\pm 1.62) mmol/l (30 min) ja 5.23 (\pm 1.57) mmol/l (120 min). Laskennallisissa arvoissa mediaani ja kvartiiliväli olivat ISI 123.18 (82.96 – 177.44), CIR 149.62 (90.77 – 245.21), HOMA-IR 1.25 (0.85 – 1.89), HOMA-B 63.62 (42.78 – 96.13), IGI 15.57 (9.76 – 25.94) ja DI 20.36 (9.61 – 42.65).

Taulukko 1: Tutkittavien taustatiedot

	n (%)	Keskiarvo ± SD Mediaani (kvartiiliväli) n (%)
Sukupuoli ja ikä		
Sukupuoli, miehet/naiset (%)	4854 (100.00)	46.1 / 53.9
Ikä (vuosia)	4854 (100.00)	48.81 ± 15.54
Päihteet		
Tupakoi, kyllä/ei (%)	4796 (98.81)	14.9 / 85.1
Alkoholin käyttö, n (%)	3994 (82.28)	
Ei lainkaan		554 (13.87)
1-4 annosta/vko		2159 (54.06)
5-10 annosta/vko		841 (21.06)
11-20 annosta/vko		348 (8.71)
21-40 annosta/vko		82 (2.05)
Yli 40 annosta/vko		10 (0.25)
Pituus ja paino		
Pituus (cm)	4854 (100.00)	170.29 ± 9.25
Paino (kg)	4853 (99.98)	76.41 ± 14.81
BMI (kg/m ²)	4853 (99.98)	26.28 ± 4.29
Lihavuus, n (%)	4853 (99.98)	
Alipaino (BMI < 18.5)		42 (0.87)
Normaali (BMI ≥ 18.5, BMI ≤ 25)		1998 (41.17)
Lievä (BMI > 25, BMI ≤ 30)		2015 (41.52)
Merkittävä (BMI > 30)		798 (16.44)
Rasvaprosentti	3139 (64.67)	29.83 ± 8.77
Vyötärö ja lantio		
Vyötärö (cm)	4842 (99.75)	88.64 ± 12.77
Lantio (cm)	4841 (99.73)	100.61 ± 7.88
Vyötärö-lantio-suhde	4841 (99.73)	0.88 ± 0.09
Vyötärölihavuus, n (%)	4842 (99.75)	
Normaali (♂ < 94 cm, ♀ < 80 cm)		2194 (45.31)
Lievä (♂ 94-101 cm, ♀ 80-87 cm)		1223 (25.26)
Merkittävä (♂ > 101 cm, ♀ > 87 cm)		1425 (29.43)
Glukoosiaineenvaihdunta		
Glukoosiaineenvaihdunnan häiriö, n (%)	4854 (100.0)	
Normaali glukoosinsieto (NGT)		4167 (85.85)
Suurentunut paastoarvo (IFG)		339 (6.98)
Heikentynyt glukoosinsieto (IGT)		281 (5.79)
IFG + IGT		67 (1.38)
Glukoosirasituskokeen mittaukset		
Glukoosi (mmol/l)		
0 min	4854 (100.00)	5.27 ± 0.56
30 min	4842 (99.75)	8.28 ± 1.62
120 min	4852 (99.96)	5.23 ± 1.57
Muutos 0 min → 30 min	4842 (99.75)	3.00 ± 1.46
Insuliini (mU/l)		
0 min	4807 (99.03)	5.37 (3.70–7.94)
30 min	4721 (97.26)	49.70 (34.50–73.00)
120 min	4703 (96.89)	23.90 (14.10–40.10)
Muutos 0 min → 30 min	4714 (97.12)	43.78 (29.66–65.10)
Glukagoni (pmol/l)		
0 min	3399 (70.02)	67.00 (55.00–82.00)
120 min	3341 (68.83)	62.00 (51.00–76.00)
Muutos 0 min → 120 min	3321 (68.42)	-5.00 (-17.00–7.00)
GIP (pmol/l)		
0 min	4814 (99.18)	30.80 (20.60–45.20)
120 min	4762 (98.10)	175.20 (129.00–234.90)
Muutos 0 min → 120 min	4742 (97.69)	143.10 (97.70–198.30)
Laskennalliset arvot		
ISI (1 / mmol/l * mU/l)	4640 (95.63)	123.18 (82.96–177.44)
CIR (mU/l / (mmol/l) ²)	4717 (97.22)	149.62 (90.77–245.21)
HOMA-IR (mmol/l * mU/l)	4805 (99.03)	1.25 (0.85–1.89)
HOMA-B (mU / mmol)	4805 (99.03)	63.62 (42.78–96.13)
IGI (mU / mmol)	4710 (97.07)	15.57 (9.76–25.94)
DI ((mU/l) ²)	4710 (97.07)	20.36 (9.61–42.65)

5.1 Ryhmien välinen vertailu

Taulukossa 2 nähdään mitatut ja lasketut arvot ryhmittäin. NGT-ryhmän koko oli 2513, INT-ryhmän 2116 ja HYPO-ryhmän 223 henkilöä. Sekä INT- että HYPO-ryhmää verrattiin NGT-ryhmään. Ryhmien välisten eroavaisuuksien tilastolliset merkittävyydet on koottu taulukkoon 3. HYPO-ryhmä poikkesi NGT-ryhmästä monen tekijän suhteen. Biokemiallisissa mittauksissa eroja oli glukoosin kaikissa mittauksissa, insuliinissa paastoarvossa, insuliinin 120 min arvossa, GIP:n kaikissa mittauksissa sekä ISI ja HOMA-IR arvoissa. INT- ja NGT-ryhmän välisessä vertailussa oli havaittavissa samankaltaisia löydöksiä.

5.1.1 Elintavat ja perusmittaukset

Miesten osuus HYPO-ryhmässä oli 70.4% kun NGT-ryhmässä 43.8% ja INT-ryhmässä 46.3% (NGT vs INT, $p=0.095$; NGT vs HYPO, $p<0.001$). NGT-ryhmä oli iältään vanhempi verrattuna kumpaankin muuhun ryhmään, keski-ikä NGT-ryhmässä 52.18, INT-ryhmässä 45.16 ja HYPO-ryhmässä 45.29 (NGT vs INT, $p<0.001$ ja NGT vs HYPO, $p<0.001$). Tupakoivia oli eniten HYPO-ryhmässä 26.70%, vähiten NGT-ryhmässä 12.06% ja INT-ryhmässä 17.06% (NGT vs INT, $p<0.001$ ja NGT vs HYPO, $p<0.001$). Alkoholin käytön suhteen vähäisintä käyttöä oli NGT-ryhmässä ja eniten HYPO-ryhmässä ($p<0.001$ sekä NGT vs INT ja NGT vs HYPO).

Perusmittauksissa ryhmien välillä oli tilastollisesti merkittäviä eroja pituuden, painon, BMI:n, lihavuuden, rasvaprocentin, vyötärön, lantion, vyötärö-lantio-suhteen ja vyötärölihavuuden suhteen. Ainoastaan painon ja vyötärö-lantio-suhteen osalta ei kaikkien ryhmien välillä ollut eroja, sillä näissä HYPO-ryhmän ja NGT-ryhmän välillä ei tilastollisesti merkittävää eroa esiintynyt. NGT-ryhmässä tutkittavien keskipituus on alhaisin, HYPO-ryhmässä korkein ja INT-ryhmän keskipituus jäi näiden väliin (NGT 169.01 cm vs HYPO 175.49 cm; $p<0.001$ ja NGT 169.01 cm vs INT 171.27 cm; $p<0.001$). Painon suhteen ei eroja siis havaittu HYPO-ryhmän osalta. BMI oli suurin NGT-ryhmässä 27.07, alhaisin HYPO-ryhmässä 25.40 ja tästä väliltä INT-ryhmässä 25.44 (NGT vs

Taulukko 2: Tutkittavien tiedot ryhmittäin ja ryhmien välinen vertailu (NGT vs. IGT sekä NGT vs. HYPO).

	Normoglykemia (glukoosi ≥ 5.0)	Välimuoto (glukoosi $\geq 3, <5$)	p ¹	Hypoglykemia (glukoosi < 3.0)	p ²
	Keskiarvo \pm SD Mediaani (kvartiiliväli) n (%)	Keskiarvo \pm SD Mediaani (kvartiiliväli) n (%)		Keskiarvo \pm SD Mediaani (kvartiiliväli) n (%)	
n	2513	2116		223	
Sukupuoli ja ikä					
Sukupuoli, miehet/naiset (%)	43.8 / 56.2	46.3 / 53.7	0.095	70.4 / 29.6	<0.001
Ikä (vuosia)	52.18 \pm 15.47	45.16 \pm 14.80	<0.001	45.29 \pm 14.49	<0.001
Päihteet					
Tupakoi, n (%)			<0.001		<0.001
Kyllä	299 (12.06)	357 (17.06)		59 (26.70)	
Ei	2181 (87.94)	1736 (82.94)		162 (73.30)	
Alkoholin käyttö, n (%)			<0.001		<0.001
Ei lainkaan	323 (16.21)	216 (11.95)		14 (7.29)	
1-4 annosta/vko	1104 (55.39)	967 (53.48)		88 (45.83)	
5-10 annosta/vko	376 (18.87)	416 (23.01)		49 (25.52)	
11-20 annosta/vko	155 (7.78)	162 (8.96)		31 (16.15)	
21-40 annosta/vko	31 (1.56)	43 (2.38)		8 (4.17)	
Yli 40 annosta/vko	4 (0.20)	4 (0.22)		2 (1.04)	
Pituus ja paino					
Pituus (cm)	169.01 \pm 9.09	171.27 \pm 9.18	<0.001	175.49 \pm 8.70	<0.001
Paino (kg)	77.51 \pm 15.35	74.89 \pm 14.21	<0.001	78.45 \pm 13.00	0.310
BMI (kg/m ²)	27.07 \pm 4.53	25.44 \pm 3.90	<0.001	25.40 \pm 3.35	<0.001
Lihavuus, n (%)			<0.001		<0.001
Alipaino (BMI < 18.5)	19 (0.76)	23 (1.09)		0 (0.00)	
Normaali (BMI $\geq 18.5, \leq 25$)	865 (34.43)	1026 (48.49)		106 (47.53)	
Lievä (BMI > 25, ≤ 30)	1083 (43.11)	831 (39.27)		100 (44.84)	
Merkittävä (BMI > 30)	545 (21.70)	236 (11.15)		17 (7.62)	
Rasvaprosentti	31.68 \pm 8.57	28.15 \pm 8.51	<0.001	25.34 \pm 8.55	<0.001
Vyötärö ja lantio					
Vyötärö (cm)	90.81 \pm 13.12	86.11 \pm 12.04	<0.001	88.15 \pm 10.91	0.001
Lantio (cm)	101.58 \pm 8.33	99.61 \pm 7.31	<0.001	99.21 \pm 6.38	<0.001
Vyötärö-lantio-suhde	0.89 \pm 0.09	0.86 \pm 0.09	<0.001	0.89 \pm 0.09	0.421
Vyötärölihavuus, n (%)			<0.001		<0.001
Normaali ($\delta < 94$ cm, $\eta < 80$ cm)	900 (35.94)	1160 (54.85)		134 (60.63)	
Lievä (δ 94-101 cm, η 80-87 cm)	661 (26.40)	509 (24.07)		51 (23.08)	
Merkittävä ($\delta > 101$ cm, $\eta > 87$ cm)	943 (37.66)	446 (21.09)		36 (16.29)	
Glukoosiaineenvaihdunta					
Glukoosiaineenvaihdunnan häiriö, n (%)			<0.001		<0.001
Normaali glukoosinsieto (NGT)	1935 (77.00)	2022 (95.56)		209 (93.72)	
Suurentunut paastoarvo (IFG)	231 (9.19)	94 (4.44)		14 (6.28)	
Heikentynyt glukoosinsieto (IGT)	280 (11.14)	0 (0.00)		0 (0.00)	
IFG+IGT	67 (2.67)	0 (0.00)		0 (0.00)	
Glukoosirasituskokeen mittaukset					
Glukoosi (mmol/l)					
0 min	5.40 \pm 0.56	5.14 \pm 0.53	<0.001	5.08 \pm 0.55	<0.001
30 min	8.70 \pm 1.52	7.79 \pm 1.56	<0.001	8.07 \pm 1.90	<0.001
120 min	6.40 \pm 1.22	4.14 \pm 0.54	<0.001	2.49 \pm 0.36	<0.001
Muutos 0 min \rightarrow 30 min	3.30 \pm 1.38	2.65 \pm 1.45	<0.001	2.99 \pm 1.68	0.008
Insuliini (mU/l)					
0 min	6.1 (4.2–9.0)	4.8 (3.4–7.0)	<0.001	4.1 (2.9–5.8)	<0.001
30 min	51.7 (35.2–76.2)	47.8 (34.0–70.0)	<0.001	47.0 (34.1–73.6)	0.242
120 min	34.2 (22.2–54.7)	17.3 (10.7–25.8)	<0.001	6.5 (4.2–10.9)	<0.001
Muutos 0 min \rightarrow 30 min	44.7 (29.7–67.0)	42.6 (29.7–63.0)	0.021	43.2 (29.9–68.8)	0.887
Glukagoni (pmol/l)					
0 min	68.0 (55.0–82.0)	67.0 (55.0–82.0)	0.853	65.0 (55.0–78.0)	0.702
120 min	62.0 (50.0–76.0)	63.0 (51.0–76.0)	0.029	64.0 (53.0–77.0)	0.001
Muutos 0 min \rightarrow 120 min	-5.00 (-18.0–5.0)	-4.0 (-17.0–7.0)	0.234	-3.0 (-16.0–9.0)	0.015
GIP (pmol/l)					
0 min	30.5 (20.0–44.3)	30.6 (21.2–45.8)	0.007	35.3 (22.9–50.2)	<0.001
120 min	181.8 (135.3–245.6)	173.3 (128.5–228.7)	0.001	126.6 (89.9–171.4)	<0.001
Muutos 0 min \rightarrow 120 min	149.2 (105.4–205.2)	140.8 (94.5–192.4)	<0.001	88.1 (51.2–124.3)	<0.001
Laskennalliset arvot					
ISI (1 / mmol/l * mU/l)	101.7 (68.8–147.5)	147.0 (103.6–199.6)	<0.001	181.8 (127.4–237.5)	<0.001
CIR (mU/l / (mmol/l) ²)	135.4 (83.5–213.9)	168.6 (104.3–289.6)	<0.001	164.7 (81.2–312.8)	<0.001
HOMA-IR (mmol/l * mU/l)	1.47 (0.97–2.16)	1.10 (0.76–1.62)	<0.001	0.93 (0.65–1.32)	<0.001
HOMA-B (mU / mmol)	67.0 (44.5–100.0)	61.1 (42.1–92.0)	<0.001	53.1 (37.9–87.3)	<0.001
IGI (mU / mmol)	14.6 (9.4–23.8)	16.9 (10.6–28.2)	<0.001	15.6 (8.6–29.6)	0.070
DI ((mU/l) ²)	21.81 (10.7–44.1)	19.50 (9.0–41.7)	0.015	13.79 (6.7–36.0)	<0.001

¹Tilastollinen merkitsevyys vertaillessa normoglykemiaryhmää väliryhmään. ²Tilastollinen merkitsevyys vertaillessa normoglykemiaryhmää hypoglykemiaryhmään.

INT, $p < 0.001$ ja NGT vs HYPO, $p < 0.001$). Normaalipainoisia oli NGT-ryhmässä vähiten eli 34%, INT-ryhmässä 49% ja HYPO-ryhmässä 48%. Lievää ja merkittävää ylipainoa oli NGT-ryhmässä vastaavasti eniten (NGT vs INT; $p < 0.001$ ja NGT vs HYPO; $p < 0.001$). Rasvaprosentti oli NGT-ryhmässä suurin 31.68, HYPO-ryhmässä pienin 25.34 ja INT-ryhmässä tästä väliltä 28.15 (NGT vs INT; $p < 0.001$ ja NGT vs HYPO; $p < 0.001$). Normaalista poikkeavaa vyötärölihavuutta oli eniten NGT-ryhmässä 64%, INT-ryhmässä 45% ja HYPO-ryhmässä 39%. (NGT vs INT; $p < 0.001$ ja NGT vs HYPO; $p < 0.001$).

5.1.2 Sokerirasituskokeen aikaiset laboratoriomittaukset

IFG:n ja IGT:n esiintyvyydessä ryhmien välillä havaittiin myös tilastollisesti merkittäviä eroja (NGT vs INT; $p < 0.001$ ja NGT vs HYPO; $p < 0.001$). Heikentynyttä glukoosinsietoa (IGT) oli vain NGT-ryhmässä, jossa sen osuus oli 11.1% kun INT- tai HYPO-ryhmässä näitä ei ollut yhtään. Suurentunutta paastoarvoa (IFG) oli eniten NGT-ryhmässä, jossa näitä oli 9.2% kun INT-ryhmässä 4.4% ja HYPO-ryhmässä 6.3%. Normaali glukoosinsieto oli NGT-ryhmässä 77.0%, INT-ryhmässä 95.6% ja HYPO-ryhmässä 93.7%.

Paastoglukoosipitoisuus oli NGT-ryhmässä korkein 5.4 mmol/l, INT-ryhmässä 5.1 mmol/l (NGT vs INT; $p < 0.001$) ja HYPO-ryhmässä 5.1 mmol/l (NGT vs HYPO; $p < 0.001$). Glukoosinmuutoksessa ensimmäisen puolen tunnin aikana oli myös ryhmien välillä eroja. Glukoosinmuutos NGT-ryhmässä oli 3.30 mmol/l, INT-ryhmässä 2.65 mmol/l (NGT vs INT; $p < 0.001$) ja HYPO-ryhmässä 2.99 mmol/l (NGT vs HYPO; $p = 0.008$). Insuliinin pitoisuudessa oli ryhmien välillä eroja. NGT-ryhmässä insuliinin paastopitoisuuden mediaani oli korkein 6.1 mU/l, ero oli tilastollisesti merkittävä molempiin muuhun ryhmään verrattuna, INT-ryhmässä 4.8 mU/l (NGT vs INT; $p < 0.001$) ja HYPO-ryhmässä 4.1 mU/l (NGT vs HYPO; $p < 0.001$). Insuliinin 120 min pitoisuuden suhteen oli myös tilastollisesti merkittävät erot ryhmien välillä. NGT-ryhmässä suurin 34.2 mU/l, INT-ryhmässä 17.3 mU/l (NGT vs INT; $p < 0.001$) ja HYPO-ryhmässä 6.5 mU/l (NGT vs HYPO; $p < 0.001$). Glukagonin suhteen tilastollisesti merkitseviä eroja oli ainoastaan 120 min arvon kohdalla ja tässä vain NGT-ryhmän 62.0 pmol/l ja HYPO-ryhmän 64.0 pmol/l (NGT vs HYPO; $p < 0.001$) välillä, väliryhmän osalta erot eivät olleet merkitseviä. GIP:in arvoissa oli ryhmien välillä tilastollisia eroja.

Paastoarvo oli NGT-ryhmässä 30.5 pmol/l, INT-ryhmässä 30.6 pmol/l (NGT vs INT; $p=0.007$) ja HYPO-ryhmässä 35.3 pmol/l (NGT vs HYPO; $p<0.001$). GIP:in arvo 120 min kohdalla oli NGT-ryhmässä 181.8 pmol/l, INT-ryhmässä 173.3 pmol/l (NGT vs INT; $p=0.001$) ja HYPO-ryhmässä 126.6 pmol/l (NGT vs HYPO; $p<0.001$). GIP:n muutos 0-120 min NGT-ryhmässä oli 149.2 pmol/l, INT-ryhmässä 140.8 pmol/l (NGT vs INT; $p<0.001$) sekä HYPO-ryhmässä 88.1 pmol/l (NGT vs HYPO; $p<0.001$).

Insuliiniherkkyyttä ja resistenssiä kuvastavissa laskennallisissa arvoissa oli myös eroja joukkojen välillä. Tutkittavat, joilla todettiin hypoglykemia olivat insuliiniherkempiä kuin normoglykeemiset. ISI oli NGT-ryhmässä 101.7, HYPO-ryhmässä 181.8 (NGT vs HYPO; $p<0.001$). Tilastollisesti eroja todettiin myös muissa laskennallisissa arvoissa IGI:a lukuunottamatta NGT-ryhmän ja HYPO-ryhmän välillä. CIR oli NGT-ryhmässä 135.4 ja HYPO-ryhmässä 164.7 (NGT vs HYPO; $p<0.001$), HOMA-IR oli NGT-ryhmässä 1.47 ja HYPO-ryhmässä 0.93 (NGT vs HYPO; $p<0.001$). HOMA-B oli NGT-ryhmässä 67.0 ja HYPO-ryhmässä 53.1 (NGT vs HYPO; $p<0.001$). DI oli NGT-ryhmässä 21.81 ja HYPO-ryhmässä 13.79 (NGT vs HYPO; $p<0.001$).

Taulukko 3: Kolmen ryhmän vertailutulokset (ANOVA/ χ^2) ja lisäksi pareittain ryhmien väliset vertailut (Tukey/ χ^2).

Muuttuja	p ¹ (ANOVA/ χ^2)	p ² (INT-NGT)	p ² (HYPO-NGT)	p ² (HYPO-INT)
Sukupuoli	<0.001	0.203	<0.001	<0.001
Ikä	<0.001	<0.001	<0.001	0.991
Tupakointi	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Alkoholin käyttö	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Pituus	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Paino	<0.001	<0.001	0.634	0.002
Vyötärö	<0.001	<0.001	0.007	0.057
Lantio	<0.001	<0.001	<0.001	0.749
Rasvaprosentti	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
BMI	<0.001	<0.001	<0.001	0.988
Vyötärö-lantio-suhde	<0.001	<0.001	0.731	<0.001
Lihavuus	<0.001	<0.001	<0.001	0.997
Vyötärölihavuus	<0.001	<0.001	<0.001	0.168
Glukoosiaineenvaihdunta	<0.001	<0.001	<0.001	0.897
Glukoosi				
- 0 min	<0.001	<0.001	<0.001	0.317
- 30 min	<0.001	<0.001	<0.001	0.029
- 120 min	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
- muutos 0 → 30 min	<0.001	<0.001	0.006	0.002
Insuliini				
- 0 min	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
- 30 min	0.002	0.001	0.433	0.965
- 120 min	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
- muutos 0 → 30 min	0.009	0.010	0.952	0.279
Glukagoni				
- 0 min	0.929	0.934	0.997	0.971
- 120 min	0.027	0.094	0.090	0.471
- muutos 0 → 120 min	0.036	0.082	0.152	0.640
GIP				
- 0 min	0.001	0.023	0.009	0.162
- 120 min	<0.001	0.002	<0.001	<0.001
- muutos 0 → 120 min	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
ISI	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
CIR	0.410	0.699	0.453	0.670
HOMA-IR	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
HOMA-B	0.001	0.007	0.029	0.412
IGI	0.847	0.880	0.975	0.909
DI	0.362	0.328	0.965	0.937

¹Tilastollinen merkittävyys vertailtaessa kaikkia kolmea ryhmää keskenään. ²Tilastollinen merkittävyys vertaillessa kahta ryhmää pareittain keskenään.

5.2 Hypoglykemiaa ennustavat tekijät

Logistista regressiota käytettiin selvittämään tekijöitä, jotka ennustavat hypoglykemiaa. Mukana oli NGT-ryhmä (glukoosi yli 5 mmol/l) ja HYPO-ryhmä (alle 3 mmol/l).

5.2.1 Univariaattianalyysi

5.2.1.1 Elintavat ja perusmittaukset

Ensimmäisenä tarkastellaan mallia, jossa ei ole mukana laboratorioarvoja (taulukko 4). Yhden muuttujan analyysissä tilastollisesti merkitseviksi tekijöiksi jää ikä, sukupuoli, tupakointi, alkoholin käyttö, pituus, BMI, lihavuus, rasvaprosentti, lantio sekä vyötärölihavuus. Näistä hypoglykemian riskiä kasvatti pituus [OR 1.09, 95% luottamusväli (LV) 1.06 – 1.12], tupakointi yli kaksinkertaiseksi (OR 2.22, 95% LV 1.30 – 3.68) ja alkoholin vähäinen käyttö (1-4 annosta viikossa) yli 12-kertaiseksi (OR 12.84, 95% LV 2.81 – 86.47) verrattuna, että alkoholia ei käytetä lainkaan. Käänteisesti hypoglykemiaan yhteydessä eli riskiä vähentäviä tekijöitä olivat ikä (OR 0.98, 95% LV 0.97 – 1.00), naissukupuoli (OR 0.22, 95% LV 0.13 – 0.37), BMI (OR 0.89, 95% LV 0.83 – 0.94), merkittävä lihavuus verrattuna normaaliin painoon (OR 0.19, 95% LV 0.06 – 0.44), rasvaprosentti (OR 0.89, 95% LV 0.86 – 0.91), lantio (OR 0.95, 95% LV 0.92 – 0.98) ja vyötärölihavuus. Vyötärölihavuus lievänä puolitti riskin (OR 0.51, 95% LV 0.29 – 0.86) ja merkittävänä vähensi riskiä kolmasosaan (OR 0.31, 95% LV 0.17 – 0.54) verrattuna normaaliin vyötäröön.

Taulukko 4: Yhden muuttujan logistinen regressiomalli hypoglykemian ennustamiseksi – perusmittaukset ja elintavat.

Muuttuja	n	OR (95% LV)	p
Ikä	2736	0.98 (0.97 – 1.00)	0.014
Sukupuoli#Nainen	2736	0.22 (0.13 – 0.37)	<0.001
Tupakointi#Kyllä	2701	2.22 (1.30 – 3.68)	0.003
Alkoholi#0	2185	1.00	-
Alkoholi#1-4		12.84 (2.81 – 86.47)	0.001
Alkoholi#5-10		1.68 (0.42 – 9.45)	0.472

Alkoholi#11-20		1.52 (0.50 – 5.67)	0.477
Alkoholi#21-40		1.39 (0.59 – 3.58)	0.468
Alkoholi#>40		0.84 (0.45 – 1.60)	0.597
Pituus	2736	1.09 (1.06 – 1.12)	<0.001
Paino	2735	1.01 (0.99 – 1.02)	0.556
BMI	2735	0.89 (0.83 – 0.94)	<0.001
Lihavuus#Alipaino/Normaali	2735	1.00	-
Lihavuus#Lievä		0.77 (0.49 – 1.20)	0.246
Lihavuus#Merkittävä		0.19 (0.06 – 0.44)	<0.001
Rasvaprosentti	1794	0.89 (0.86 – 0.91)	<0.001
Vyötärö	2725	0.99 (0.97 – 1.01)	0.189
Lantio	2725	0.95 (0.92 – 0.98)	0.003
Vyötärö-lantio-suhde	2725	1.75 (0.18 – 16.51)	0.626
Vyötärölihavuus\$Normaali	2725	1.00	-
Vyötärölihavuus\$Lievä		0.51 (0.29 – 0.86)	0.014
Vyötärölihavuus\$Merkittävä		0.31 (0.17 – 0.54)	<0.001

OD=odds ratio, LV=luottamusväli

5.2.1.2 Sokerirasituskokeen aikaiset laboratoriomittaukset

Seuraavassa mallissa mukana oli ensimmäisen mallin muuttujien lisäksi myös biokemialliset analyysit ja näistä johdetut insuliiniherkkyyttä ja insuliinieritystä kuvastavat arvot. Yhden muuttujan analyysissä tilastollisesti merkitseviksi tekijöiksi näistä jää suurin osa. Hypoglykemiaan suoraan yhteydessä oli glukagonin 120 min arvo (OR 3.96, 95% LV 1.38 – 12.58), glukagonin muutos 0 min → 120 min (OR 314.13, 95% LV 5.47 – 19231.3), ISI (OR 107.29, 95% LV 49.2 – 243.1) sekä CIR (OR 7.80E+10, 95% LV 1.35E+06 – 1.29E+16). Käänteisesti yhteydessä hypoglykemiaan oli glukoosin 0 min arvo (OR 0.36, 95% LV 0.26 – 0.49), glukoosin 30 min arvo (OR 0.75, 95% LV 0.67 – 0.83), glukoosin muutos 0 min → 30 min (OR 0.82, 95% LV 0.73 – 0.92), insuliinin 0 min arvo (OR 0.05, 95% LV 0.03 – 0.10), insuliinin 120 min arvo (OR 0.001, 95% LV 0.000 – 0.002), GIP 120 min arvo (OR 0.22, 95% LV 0.11 – 0.41), GIP muutos 0 min → 120 min (OR 0.02, 95% LV 0.003 – 0.09), HOMA-IR (OR 0.05, 95% LV 0.02 – 0.09) ja HOMA-B (OR 0.001, 95% LV 0.00 – 0.05).

Taulukko 5: Yhden muuttujan logistinen regressiomalli hypoglykemian ennustamiseksi – biokemialliset mittaukset.

Muuttuja	n	OR (95% LV)	p
Glukoosi			
- 0 min	4852	0.36 (0.26 – 0.49)	<0.001
- 30 min	4841	0.75 (0.67 – 0.83)	<0.001
- 120 min	4852	0.00 (0.00 – 0.00)	0.996
- muutos 0 min → 30 min	4841	0.82 (0.73 – 0.92)	0.001
Insuliini			
- 0 min	4805	0.05 (0.03 – 0.10)	<0.001
- 30 min	4720	0.56 (0.30 – 1.04)	0.063
- 120 min	4703	0.001 (0.000 – 0.002)	<0.001
- muutos 0 min → 30 min	4713	0.55 (0.09 – 3.33)	0.523
Glukagoni			
- 0 min	3398	1.14 (0.63 – 2.80)	0.737
- 120 min	3341	3.96 (1.38 – 12.58)	0.018
- muutos 0 min → 120 min	3321	314.13 (5.47 – 19231.3)	0.006
GIP			
- 0 min	4812	1.43 (1.00 – 2.17)	0.070
- 120 min	4762	0.22 (0.11 – 0.41)	<0.001
- muutos 0 min → 120 min	4742	0.02 (0.00 – 0.09)	<0.001
ISI	4640	107.29 (49.2 – 243.1)	<0.001
CIR	4717	7.80e+10 (1.35e+06 – 1.29e+16)	<0.001
HOMA-IR	4805	0.05 (0.02 – 0.09)	<0.001
HOMA-B	4805	0.001 (0.00 – 0.05)	0.001
IGI	4696	14.07 (0.003 – 629160)	0.615
DI	4710	0.00 (0.00 – 115.8)	0.162

OR=odds ratio, LV=luottamusväli

5.2.2 Monimuuttuja-analyysit

Monimuuttuja-analyysi tehtiin käyttäen step-wise regressiota. Malli vakioitiin iälle, sukupuolelle ja BMI:lle. Merkitseviksi tekijöiksi jäi perusmittauksista ja elintavoista tupakointi, pituus sekä rasvaprosentti. Biokemiallisista mittauksista malliin jäi insuliinin muutos 0 → 30 min, glukagonin muutos 0 → 120 min ja GIP:n muutos 0 → 120 min sekä HOMA-IR. Hypoglykemiaa kasvatti näistä tupakointi, pituus sekä insuliinin ja glukagonin muutokset. Käänteisesti yhteys hypoglykemiaan eli riskin pienenemiseen vaikutti rasvaprosentti, GIP:n muutos sekä HOMA-IR.

Taulukko 6: Logistisen regression monimuuttujamallin kertoimet, odds-ratio, luottamusvälit ja muuttujien tilastollinen merkitsevyys.

Muuttuja	Regressiokerroin	OR (95% LV)	p
Ikä	-0.007	0.99 (0.98 – 1.01)	0.424
Sukupuoli#Nainen	0.083	1.09 (0.41 – 2.85)	0.868
BMI	0.071	1.07 (0.97 – 1.19)	0.178
Tupakointi#Kyllä	0.779	2.18 (1.23 – 3.77)	0.006
Pituus	0.064	1.07 (1.03 – 1.10)	<0.001
Rasvaprosentti	-0.072	0.93 (0.88 – 0.99)	0.020
Insuliinin muutos, 0 → 30 min	4.265	71.14 (4.88 – 1062.2)	0.002
Glukagonin muutos, 0 → 120 min	8.178	3562 (13 – 1310300)	0.005
GIP:n muutos, 0 → 120 min	-2.362	0.09 (0.02 – 0.39)	0.006
HOMA-IR	-3.542	0.03 (0.01 – 0.09)	<0.001

OR=odds ratio, LV=luottamusväli

5.3 Hypoglykemiataipumuksen säilyminen

Viimeisessä vertailussa tutkitaan miten tutkittavien hypoglykemiataipumus säilyy. Vertaillaan siis tapauksia, jolloin molemmilla käynneillä esiintyi hypoglykemiataipumus niihin, jossa taipumus esiintyi vain ensimmäisellä käynnillä eikä enää seurantakäynnin aikana. Vertailussa on mittaukset sekä ensimmäisestä että seurantakäynnistä eli kahdesti jokaisesta tutkittavasta. Tulokset on esitetty taulukossa 7.

Molemmilla kerralla hypoglykemiataipumus esiintyi 33 tutkittavalla ja ainoastaan ensikäynnillä näin kävi 129 tutkittavalle. Sukupuolen suhteen miesten määrä kahdesti tapahtuneessa joukossa oli 66.7% kun vain kerran ryhmässä miehiä oli 78.3%. Iältään he olivat nuorempia (42.5 vs. 47.8 vuotta), heidän vyötärö-lantio-suhteensa oli alhaisempi (0.88 vs 0.91) ja heillä oli vähemmän vyötärölihavuutta (normaali vyötärölihavuus 66.7% vs 46.8%).

Laboratorikokeiden mittaustulosten suhteen eroja oli vain kahden tunnin arvojen vertailussa glukoosin, insuliinin ja GIP:in suhteen. Laskennallisissa arvoissa ISI, CIR, HOMA-IR, HOMA-B, IGI ja DI ei tilastollisia eroja ryhmien välillä ollut lainkaan.

Taulukko 7: Hypoglykemiaaltapumuksen säilyminen

	Hypoglykemia molemmilla käynneillä	Hypoglykemia vain ensimmäisellä käynnillä	p
	Keskiarvo ± SD Mediaani (kvartiiliväli) n (%)	Keskiarvo ± SD Mediaani (kvartiiliväli) n (%)	
n	66	258	
Sukupuoli ja ikä			
Sukupuoli, miehet/naiset (%)	66.7 / 33.3	78.3 / 21.7	
Ikä (vuosia)	42.46 ± 11.51	47.79 ± 14.04	0.027
Pituus ja paino			
Pituus (cm)	176.20 ± 8.90	176.14 ± 8.67	0.995
Paino (kg)	79.84 ± 13.47	80.84 ± 13.45	0.592
BMI (kg/m ²)	25.76 ± 4.49	25.96 ± 3.31	0.723
Lihavuus, n (%)			0.580
Alipaino (BMI < 18.5)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Normaali (BMI ≥ 18.5, BMI ≤ 25)	31 (46.97)	104 (40.31)	
Lievä (BMI > 25, BMI ≤ 30)	30 (45.45)	128 (49.61)	
Merkittävä (BMI > 30)	5 (7.58)	26 (10.08)	
Rasvaprosentti	26.64 ± 10.96	26.02 ± 9.11	0.716
Vyötärö ja lantio			
Vyötärö (cm)	89.01 ± 11.63	91.05 ± 10.87	0.200
Lantio (cm)	101.12 ± 9.41	100.26 ± 6.42	0.485
Vyötärö-lantio-suhde	0.88 ± 0.08	0.91 ± 0.08	0.015
Vyötärölihavuus, n (%)			0.013
Normaali (♂ < 94 cm, ♀ < 80 cm)	44 (66.67)	120 (46.88)	
Lievä (♂ 94-101 cm, ♀ 80-87 cm)	11 (16.67)	80 (31.25)	
Merkittävä (♂ > 101 cm, ♀ > 87 cm)	11 (16.67)	56 (21.88)	
Glukoosiaineenvaihdunta			
Glukoosiaineenvaihdunnan häiriö, n (%)			0.854
Normaali glukoosinsieto (NGT)	61 (92.42)	235 (91.09)	
Suurentunut paastoarvo (IFG)	5 (7.58)	20 (7.75)	
Heikentynyt glukoosinsieto (IGT)	0 (0.00)	0 (0.00)	
IFG+IGT	0 (0.00)	2 (0.78)	
Glukoosirasituskokeen mittaukset			
Glukoosi (mmol/l)			
0 min	5.03 ± 0.62	5.19 ± 0.58	0.059
30 min	8.22 ± 2.04	8.37 ± 1.75	0.578
120 min	2.45 ± 0.38	3.49 ± 1.31	<0.001
Muutos 0 min → 30 min	3.19 ± 1.77	3.18 ± 1.54	0.973
Insuliini (mU/l)			
0 min	4.14 (3.06–6.01)	4.45 (3.26–6.57)	0.468
30 min	57.70 (40.60–90.80)	50.30 (34.90–77.30)	0.283
120 min	6.82 (4.59–10.45)	10.50 (5.87–19.50)	<0.001
Muutos 0 min → 30 min	50.54 (34.59–85.87)	46.48 (30.13–69.87)	0.237
Glukagoni (pmol/l)			
0 min	64.0 (57.0–82.0)	65.0 (54.0–79.0)	0.766
120 min	57.0 (49.0–70.0)	63.0 (53.0–74.0)	0.283
Muutos 0 min → 120 min	-9.0 (-18.0–-1.0)	-5.0 (-18.0–10.0)	0.740
GIP (pmol/l)			
0 min	41.3 (28.1–63.6)	43.2 (29.4–65.1)	0.479
120 min	144.3 (91.5–189.5)	170.8 (121.0–246.1)	0.003
Muutos 0 min → 120 min	86.1 (52.3–146.2)	123.7 (74.9–198.3)	0.003
Laskennalliset arvot			
ISI (1 / mmol/l * mU/l)	164.7 (105.1–227.3)	157.2 (99.9–210.8)	0.429
CIR (mU/l / (mmol/l) ²)	202.8 (90.2–315.9)	158.3 (82.5–279.5)	0.174
HOMA-IR (mmol/l * mU/l)	1.01 (0.64–1.43)	1.02 (0.72–1.53)	0.294
HOMA-B (mU / mmol)	58.7 (43.5–100.8)	55.9 (39.1–85.5)	0.252
IGI (mU / mmol)	17.9 (12.1–30.7)	15.9 (9.4–28.7)	0.465
DI ((mU/l) ²)	18.5 (8.0–42.5)	16.3 (7.7–38.0)	0.937

6 Pohdinta

Päätuloksena havaittiin, että hypoglykemiaan ajautuneiden joukossa miesten osuus oli ylikorostunut sekä tässä joukossa metabolisesti terveet olivat paremmin edustettuina. HYPO-ryhmässä keski-ikä oli alhaisempi, pituutta ryhmän jäsenillä oli enemmän ja ryhmään kuului merkittävästi vähemmän ylipainoisia henkilöitä. Lisäksi vyötärölihavuuden suhteen jäsenet olivat lähempänä normaalipainoisia. Erityisesti rasvaprosentti oli HYPO-ryhmässä merkittävästi alhaisempi. Sen sijaan tupakointi ja alkoholin käyttö oli HYPO-ryhmässä yleisempää. HYPO-ryhmässä paastoglukoosin ja paastoinsuliinin arvot olivat merkittävästi alhaisempia verrattuna NGT-ryhmään, mutta glukoosirasituskokeen aikana glukoosin muutoksissa ei ollut tilastollista eroa HYPO- ja NGT-ryhmien välillä. Glukagonin suhteen lasku kahden tunnin aikana jäi HYPO-ryhmässä alhaisemmaksi kuin NGT-ryhmässä ja samoin GIP:n nousu kahden tunnin aikana oli HYPO-ryhmässä merkittävästi alhaisempi kuin NGT-ryhmässä.

Tupakoinnilla oli siis selkeä vaikutus tuloksiin. Ryhmien vertailussa tämä näkyi selkeästi ja myös regressiomallin selittäviin tekijöihin jäi tupakointi yhtenä merkittävimmistä tekijöistä. Tupakoinnin on aiemmissa tutkimuksissa todettu aiheuttavan insuliiniresistenssiä. Vaikutusmekanismi on kuitenkin epäselvä ja selvyyttä ei ole onko kysymys nikotiinin, hiilimonoksidin vai jonkun muun tupakoinnin aikana muodostuvan yhdisteen vaikutuksesta. Vaikutus on silti havaittu sen verran suureksi, että tupakointi pitää huomioida glukoosirasituskokeen tuloksia tulkittaessa. Tämän tutkimuksen tulokset ovat ristiriidassa aiempien tulosten kanssa, sillä HYPO-ryhmä oli insuliiniherkempi kuin NGT ja samaan aikaan HYPO-ryhmässä tupakoivien osuus oli suurempi. Tähän en keksi selitystä ja asia vaatisi jatkoselvittelyjä, jotka eivät mahdu tämän opinnäytetyön puitteisiin. Jatkossa voisi olla mielenkiintoista tarkastella tupakoivia ja tupakoimattomia erikseen ja katsoa, että miten tämä vaikuttaa tuloksiin. (9,12)

Rasvaprosentit olivat tutkittavilla suhteellisesti alhaisempia HYPO-ryhmällä verrattuna NGT-ryhmään. Aineistoa tarkemmin analysoitaessa miehet ja naiset

erikseen (tuloksia ei erikseen esitetty), ei naisten osalla rasvaprosenteissa ollut tilastollista eroa, joka miehillä oli kuitenkin havaittavissa. Lopullisessa regressiomallissa sukupuoli ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkittävä. Aiemmissa tutkimuksissa on havaittu, että elimistön rakenteella on vaikutusta glukoosin imeytymiseen ja että tulokset glukoosirasituskokeessa riippuvat kehon koostumuksesta. Koska analyyseissä rasvaprosentin osalta vaikutus kohdistuisi vain miehiin, niin tätä pitäisi tarkemmin tutkia, että onko kysymys hormoneista vai rasvan sijainnista, joka kertyy miehillä eri paikkaan kuin naisilla. (10)

Tuloksissa korostuu pitkien ja normaalipainoisten miesten osuus. Regressioanalyysissä sukupuolen vaikutus katoaa, joka selittyy todennäköisesti sillä, että miehet on keskimäärin pidempiä kuin naiset. Tätä tukee myös tutkimustulos, johon Sicree päätyi 2007 tutkiessaan miten ihmisten pituus selittää sukupuolten välisiä eroja OGTT tuloksissa. Sicreen tutkimuksessa paastosokeri tai HbA1c arvot eivät poikenneet ihmisten pituuden mukaan, mutta OGTT jälkeisissä verensokerinarvoissa oli selkeitä eroja. Pitkillä ihmisillä glukoosin nousu oli vähäisempää kuin lyhyillä. Sicree päätteli, että sama annos glukoosia kaikille aikuisille ei anna testissä yhdenmukaista kuvaa glukoosin siedosta vaan annoksen pitoisuutta pitäisi säätää potilaan kehon koostumuksen mukaan samalla tavalla kuin lapsilla. Kun painon suhteen ei merkittävää eroa ollut, niin selittävä tekijänä voisi osittain olla, että hypoglykemiaan joutuvilla on suhteellisesti enemmän lihasmassaa kuin muilla. Lihavilla lihasten glukoosivarastoissa ei todennäköisesti ole tilaa säilöä enempää glukoosia. (20,21)

Verikokeiden perusteella glukoosin 0 → 30 min muutos oli ryhmien välisissä vertailuissa tilastollisesti merkittävä, mutta muutos ei jäänyt merkittäväksi logistisessa regressiomallissa. Insuliinin 0 → 30 min muutoksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa vertailtaessa HYPO- ja NGT-ryhmää, mutta logistiseen regressiomalliin muutos jäi merkitseväksi mukaan. Tulokset viittaavat jonkinlaiseen hypoglykemian ja ensimmäisen vaiheen insuliinierityksen yhteyteen. Tilastollisesti merkittäviä eroja nähdään verikokeissa 120 min arvojen kohdalla, jolloin HYPO-ryhmässä on matalin insuliinipitoisuus, korkein glukagonipitoisuus (insuliinin vastavaikuttaja) ja matalin GIP (insuliinieritystä

tehostava hormoni). Nämä erot ovat loogisia ajatellen glukoositason säätelymekanismeja.

Kolmannessa vaiheessa tarkasteltiin, että miten eroaa joukot joille toistuvasti aiheutuu hypoglykemia sokerirasituskokeessa siitä, joille tämä tapahtuu vain kerran. Tilastollisesti merkittäviä eroja havaitaan vain iän ja vyötärölihavuuden suhteen. Hypoglykemiaa toistuvasti kokeneen ryhmän henkilöt olivat keskimäärin nuorempia sekä vyötäröltään hoikempia. Voisiko olla niin, että iän myötä on alkanut vyötärö kasvaa ja sitä myöten hypoglykemia taipumus kadota? Eroja ei kuitenkaan havaittu painossa, BMI:ssä, rasvaprosentissa tai lihavuudessa mikä on outoa, kun yleensä vyötäröä kasvattaa sisäelinten ympärille kertyvä rasva. Laboratoriokokeissa mittaustulosten suhteen eroja oli kahden tunnin arvojen vertailussa glukoosin, insuliinin ja GIP:n suhteen, mutta tämä selittyy ryhmien määritelmällä, sillä kahdesti hypoglykemia taipumuksen omaavilla glukoosin kahden tunnin arvojen keskiarvon on pakolla oltava alempi kuin vertailtavassa ryhmässä. Paastoglukoosi oli keskimääräisesti alhaisempaa niillä, joilla hypoglykemiaa oli kahdesti. Alhaisempaa paastoglukoosia oli myös havaittavissa hypoglykemiaryhmässä verrattuna muihin ryhmiin ja mahdollisesti tutkittavat, joilla paastoglukoosi oli vuosien aikana noussut, eivät siten enää seurantakäynnillä joutuneet hypoglykemiaan.

Kokonaisuudessaan tutkielman aineisto vaikutti luotettavalta. Käytössä oli standardoitut menetelmät ja mittaustuloksia oli kattavasti tutkittavista. Vertaillen hypoglykemiaan joutuneiden osuutta koko väestössä vastasi tämän tutkimuksen tulokset (4.6% hypoglykemiaa, glukoosi < 3.0 mmol/l) myös aiempaa tutkimusta UK:ssa (5.5% hypoglykemiaa, glukoosi < 3.3 mmol/l), jonka väestö oli vertailukelpoinen. Tästä voisi päätellä, että kysymys olisi yleisestä ilmiöstä, joskin esiintyvyyden tarkkoja syitä ei nyt pystytty osoittamaan. (16)

Tämän tutkimus ei anna suoraa vastausta, että mikä aiheuttaa hypoglykemiaa sokerirasituskokeen jälkeen. Kuitenkin koska tätä tapahtuu pääasiassa nuorille ja pitkille normaalipainoisille, niin vaikutelmaksi jää että kysymys olisi harmittomasta ilmiöstä ja olisiko insuliiniherkillä vain suurempi taipumus hypoglykemiaan. Sokerirasituskokeen aikana todettu hypoglykemia ei näyttäisi liittyvän suurentuneeseen tyypin 2 diabetekseen riskiin. Hypoglykemia on

kuitenkin epätarkoituksenmukaista. Olisi aiheellista tutkia glukoosirasituskoetta erilaisilla glukoosimäärillä ja arvioida, että pitäisikö kehon koon tai koostumuksen vaikuttaa käytettyyn glukoosimäärään. Puuttuuko hypoglykemiaan joutuneilta jokin hypoglykemiaa estävä mekanismi vai onko monimutkainen normoglykemiaa ylläpitävä signaali eri muuttujien kesken jollain lailla häiriintynyt? Voiko taustalla olla jokin geneettinen häiriö mikä altistaa hypoglykemialle? Joillain hypoglykemia saattaa olla elämää häiritsevä ilmiö, joten tämä vaatii jatkotutkimuksia.

Lähdeluettelo

1. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T, Pilgaard K, Omar B, Brøns C, Kotova O, Zetterqvist A V., Stančáková A, Jonsson A, Hansson O, Kuusisto J, Kieffer TJ, Tuomi T, Isomaa B, Madsbad S, Gomez MF, Poulsen P, Laakso M, et al. Link between GIP and osteopontin in adipose tissue and insulin resistance. *Diabetes* 2013;62(6):2088–2094.
2. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B, Want L. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectr* 2004;17(3):183–190.
3. Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* 1981;68(6):1456–1467.
4. Cai X, Han X, Zhou X, Zhou L, Zhang S, Ji L. Associated Factors with Biochemical Hypoglycemia during an Oral Glucose Tolerance Test in a Chinese Population. *J Diabetes Res* 2017;2017.
5. Campbell JE, Drucker DJ. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 2013;17(6):819–837.
6. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006;3(3):153–165.
7. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368(9548):1696–1705.
8. Duckworth WC, Bennett RG, Hamel FG. Insulin degradation: progress and potential. *Endocr Rev* 1998;19(5):608–624.
9. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen Y-DI, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339(8802):1128–1130.
10. Færch K, Pacini G, Nolan JJ, Hansen T, Tura A, Vistisen D. Impact of glucose tolerance status, sex, and body size on glucose absorption patterns during OGTTs. *Diabetes Care* 2013;36(11):3691–3697.
11. Geneva S. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *World Heal Organ* 1999;

22. Sluiter WJ, Erkelens DW, Reitsma WD, Doorenbos H. Glucose tolerance and insulin release, a mathematical approach: I. Assay of the beta-cell response after oral glucose loading. *Diabetes* 1976;25(4):241–244.
23. Sørensen M, Johansen OE. Idiopathic reactive hypoglycaemia--prevalence and effect of fibre on glucose excursions. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70(6):385–391.
24. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2015;2015.
25. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen MR, Tuomi T, Groop LC. Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance: Lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 2000;49(6):975–980.
26. Tripathy D, Wessman Y, Gullström M, Tuomi T, Groop L. Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: Results with the Botnia clamp. *Diabetes Care* 2003;26(5):1395–1401.
27. Välimäki M, Sane T, Dunkel L. Endokrinologia/toimittajat: Matti Välimäki, Timo Sane, Leo Dunkel. Duodecim. Helsinki.
28. Wagner R, Hakaste LH, Ahlqvist E, Heni M, Machann J, Schick F, Van Obberghen E, Stefan N, Gallwitz B, Tuomi T, others. Nonsuppressed glucagon after glucose challenge as a potential predictor for glucose tolerance. *Diabetes* 2017;66(5):1373–1379.
29. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2006;29(suppl 1):s43 LP-s48.